

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3322459 A1**

⑤1 Int. Cl. 3:
C07 C 67/27
C 07 C 69/635

②1 Aktenzeichen: P 33 22 459.5
②2 Anmeldetag: 22. 6. 83
④3 Offenlegungstag: 12. 1. 84

DE 3322459 A1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1
09.07.82 US 396967

⑦1 Anmelder:
The Upjohn Manufacturing Co. M., Kalamazoo,
Mich., US

⑦4 Vertreter:
Henkel, G., Dr.phil., 8000 München; Pfenning, J.,
Dipl.-Ing., 1000 Berlin; Feiler, L., Dr.rer.nat.; Hänzeli,
W., Dipl.-Ing., 8000 München; Meinig, K.,
Dipl.-Phys.; Butenschön, A., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.,
Pat.-Anw., 1000 Berlin

⑦2 Erfinder:
Walker, Jerry Arnold; Amin, Sanjay Indubhai,
Kalamazoo, Mich., US

⑤4 Verfahren zur Herstellung von Arylalkanoatestern und Arylalkancarbonsäuren (ausdiesen)

Bei der Herstellung von Arylalkancarbonsäuren, beispielsweise von Ibuprofen oder Naproxen, über eine Umwandlung eines bestimmten α -Halogenketaldervivats eines α -Halogenethylarylketons zu dem Halogenalkylester der Arylalkancarbonsäure unter Verwendung eines Zinksalzkatalysators besteht die erfindungsgemäße Verbesserung in der Umsetzung eines ringsubstituierten 6-gliedrigen Ringketals des betreffenden 2-Halogenethyl-C₈-C₁₂-arylketons mit einem löslichen Zinkcarboxylatsalz unter Bildung des entsprechenden 3-Halogenalkylarylalkancarbonsäureesters. Der Ester wird mit einer Base in einem Gemisch aus Wasser und einer in Wasser unlöslichen organischen Flüssigkeit in das Alkalimetallsalz der Säure überführt, worauf das rohe Salz in einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser unlöslichen Lösungsmittel für die Säure in die entsprechende Säure umgewandelt wird. Die organische Lösung der erhaltenen Säure wird mit einer einen pH-Wert von 7,0 bis 8,0 aufweisenden Pufferlösung gewaschen, worauf die gebildete Arylalkancarbonsäure aus der Mutterlauge abgetrennt wird. Die Mutterlauge wird in diejenige Verfahrensstufe rückgeführt, in der die Alkalimetallarylalkanoatsalzbildung erfolgt. Auf diese Weise kann man die in der Mutterlauge verbleibenden Mengen an Arylalkancarbonsäure sammeln und rückgewinnen.

(33 22 459)

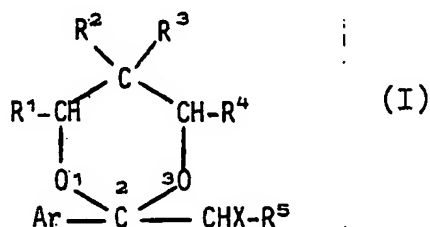
1

5

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Arylalkanoateestern, dadurch gekennzeichnet, daß man ein von einem ringsubstituierten, alicyclischen Glycol abgeleitetes 6-gliedriges Ringketalderivat eines 1-Halogenalkylarylketons der Formel:

15



20

worin bedeuten:

25

Ar einen einen aromatischen Ring enthaltenden Rest mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei ein Arylringkohlenstoff der Einheit Ar an das C-2-Ketalkohlenstoffatom gebunden ist;

30

R¹ ein Wasserstoffatom, einen C₁- bis C₄-Alkylrest oder einen Phenylrest;

R² und R³, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, einen C₁- bis C₄-Alkylrest oder einen Phenylrest;

35

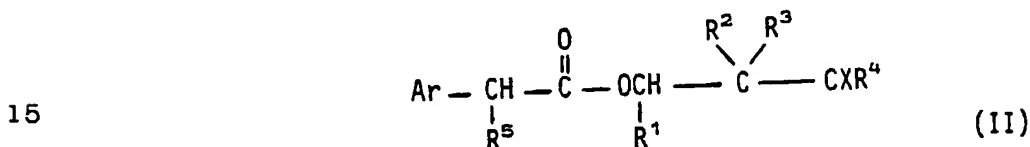
R⁴ ein Wasserstoffatom, einen C₁- bis C₄-Alkylrest oder einen Phenylrest, wobei es sich bei den C₁- bis C₄-Alkylsubstituenten in den R¹-, R²-, R³- oder R⁴-Stellungen um im wesentlichen lineare Alkylreste

1 handelt und die resultierende Ketalverbindung der
Formel (I) bei einer Temperatur von 100°C bis etwa
200°C flüssig ist;

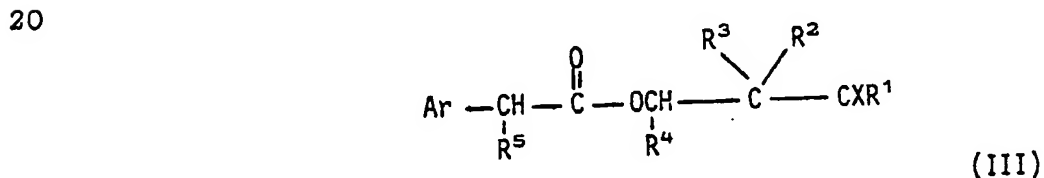
5 X ein Chlor-, Brom- oder Jodatome und

R⁵ einen C₁- bis C₃-Alkylrest,

mit einer katalytischen Menge eines in dem Ketal-
(I)-Reaktionsgemisch löslichen Zink-C₃- bis -C₂₀-
Carbonsäuresalzes bei einer Temperatur von 100°C bis
10 etwa 200°C so lange in Berührung bringt und umsetzt,
bis das Ketal zu einem halogenierten Ester einer der
Formeln:



und



25 worin Ar, R¹, R², R³, R⁴ und X die angegebene Be-
deutung besitzen,

umgesetzt ist.

30 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß man ein Ketal der Formel (I), worin bedeuten:

Ar einen C₁- bis C₅-Alkylphenylrest und X ein
Chloratom, zusammen mit einem Zink-C₈- bis -C₁₆-
Alkanoatsalz so lange auf eine Temperatur von
130 - 170°C erhitzt, bis der (entsprechende) Halo-
35 genalkyl-2-(C₁- bis -C₅-alkylphenyl)-propionatester
gebildet ist.

- 1 3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
daß man 2-(1-Chlorethyl)-2-(4'-isobutylphenyl)-
5,5-dimethyl-1,3-dioxan mit einem Zink-2-ethyl-
hexanoatsalz zu dem 3-Chlor-2,2-dimethylpropyl-2-
5 (4'-isobutylphenyl)-propionatester umsetzt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß man ein Ketal der Formel (I), worin bedeuten:
10 Ar einen 6-Methoxy-2-naphthylrest und
X ein Chloratom,
so lange mit einem Zink-C₈- bis -C₁₆-Alkanoatsalz
umsetzt, bis ein (entsprechender) Halogenalkyl-2-
(6'-methoxy-2-naphthyl)-propionatester gebildet ist.
- 15 5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß man zusätzlich den Halogenalkylarylalkanoat-
ester mit einem mit Wasser nicht mischbaren organi-
schen flüssigen Lösungsmittel verdünnt, das das
20 organische Lösungsmittel enthaltende Gemisch zur
Bildung des Alkalimetallsalzes der Arylalkancarbonsäure
mit einer wäßrigen Alkalimetallbase hydrolysiert und das feste Alkalimetallarylalkanoatsalz
aus dem Gemisch isoliert, daß man das in fester
25 Form vorliegende Alkalimetallarylalkanoatsalz mit
Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren or-
ganischen Verdünnungsmittel, das die Arylalkan-
carbonsäure löst, mischt, das erhaltene Lösungsge-
misch mit einer Säure ansäuert, um das Alkalimetall-
30 salz zu der sich in der organischen Flüssigkeit
lösenden Arylalkancarbonsäure umzuwandeln, und
schließlich das Arylalkancarbonsäureprodukt von
dem organischen flüssigen Lösungsmittel abtrennt.
- 35 6. Verfahren nach Anspruch 5, angewandt auf die Her-

1 stellung von Ibuprofen, dadurch gekennzeichnet,
daß man einen 3-Chlor-2,2-dimethylpropylester von
Ibuprofen mit Heptan mischt, die Heptanlösung des
Ibuprofenesters zur Bildung des Alkalimetallibupro-
5 fenalsalzes mit einem wäßrigen Alkalimetallhydroxid
behandelt, das Alkalimetallibuprofensalz aus der
Mischung zur Kristallisation bringt, das Alkali-
metallibuprofensalz mit Wasser und Heptan mischt
und die Mischung zur Umwandlung des Alkalimetall-
10 ibuprofens in die in Heptan in Lösung gehende Ibu-
profensäure ansäuert und schließlich das Ibuprofen
aus seiner Lösung in Heptan abtrennt.

7. Verfahren nach Anspruch 5, angewandt auf die Herstellung von Naproxen, dadurch gekennzeichnet, daß man einen 3-Chlor-2,2-dimethylpropylester von Naproxen mit Heptan mischt, die Heptanlösung des Naproxenesters zur Bildung des Alkalimetallnaproxensalzes mit einem wäßrigen Alkalimetallhydroxid behandelt, das Alkalimetallnaproxensalz aus der Mischung zur Kristallisation bringt, das Alkalimetallnaproxensalz mit Wasser und Heptan mischt und die Mischung zur Umwandlung des Alkalimetallnaproxens in die in Heptan in Lösung gehende Naproxensäure ansäuert und schließlich das Naproxen aus seiner Lösung in Heptan abtrennt.

30.

— — —

3322459

5

Henkel, Pfenning, Feiler, Hänzle & Meinig

Patentanwälte

European Patent Attorneys
Zugelassene Vertreter vor d.
Europäischen Patentamt

Dr. phil. G. Henkel, München
Dipl.-Ing. J. Pfenning, Berlin
Dr. rer. nat. L. Feiler, München
Dipl.-Ing. W. Hänzle, München
Dipl.-Phys. K. H. Meinig, Berlin
Dr. Ing. A. Butenschön, Berlin

Mohrstraße 37
D-8000 München 80

Tel.: 089/982085-87
Telex: 0529802 hnkld
Telegramme: ellipsob

Verfahren zur Herstellung von Aryl-
alkanoatestern und Arylalkancarbonsäuren (aus diesen)

THE UPJOHN MANUFACTURING COMPANY,
Kalamazoo, Michigan, USA

1

5 Verfahren zur Herstellung von Arylalkanoat-
estern und Arylalkancarbonsäuren (aus diesen)

- 10 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung
von Arylalkanoateestern und (aus diesen) Arylalkan-
carbonsäuren, insbesondere ein verbessertes Verfahren
zur Herstellung von Arylalkanoateestern und Säuren (aus
diesen) aus Ketalderivaten von 1-Halogenalkylarylketonen
15 unter Verwendung von Zinkcarboxylatsalzkatalysatoren.

Aus der offengelegten europäischen Patentanmeldung
34871 ist es bekannt, daß man Ester von Alkancarbon-
säuren über eine Umlagerung von α -Halogenketalen in
20 Gegenwart einer Lewis-Säure, z.B. eines Zinnsalzes,
herstellen kann. Gemäß dem bekannten Verfahren werden
Ester der verschiedensten wertvollen Alkancarbonsäuren
hergestellt.

- 25 Allgemeine Beispiele für die Umwandlung von α -Halogen-
ketonen zu Estern finden sich in folgenden Literatur-
stellen:

Aus A.C. Cope und E.S. Graham, "J. Amer.Chem.Soc.", Band
30 73, Seite 4702 (1951) und D.J. Paslo und J.P.Sevenair,
"J. Amer.Chem.Soc.", Band 93, Seite 711 (1970) ist die
Behandlung von α -Bromisobutyrophenon mit Silbernitrat
in Ethanol bei Rückflusstemperatur bekannt, wobei in
40%iger Ausbeute α, α -Dimethylphenyllessigsäure entsteht.
35 Von C.Giordano und Mitarbeitern wird in "Tetrahedron

1 Letters", 1385 (1982) eine Modifizierung unter Verwen-
dung von Silber(I) an einem α -Halogenketon beschrieben.
Auch von α -Halogenyclobutanonketalen ist es bekannt,
5 daß sie durch thermische Umlagerung in Cyclopropan-
carboxylate übergehen (vgl. J.Salaun und J.M.Conia in
"Tetrahedron Letters" (1968), Seite 4545). Einerseits
spricht die erforderliche Verwendung von Silbersalz-
katalysatoren gegen eine wirtschaftliche Durchführbar-
10 keit der betreffenden Verfahren zur Herstellung von
Arylalkancarbonsäuren, darüber hinaus lassen sich
offensichtlich nach dem bekannten Verfahren auch keine
hohen Ausbeuten an den gewünschten Esterzwischenproduk-
ten gewinnen.

15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, ein preis-
günstiges und verbessertes Verfahren zur Herstellung
von Arylalkanoatestern, insbesondere 2-Arylalkanoat-
estern, die Zwischenprodukte bei der Herstellung wert-
voller Arylalkancarbonsäuren und ihrer Salze darstellen,
20 zu entwickeln.

Der Erfindung lag die Erkenntnis zugrunde, daß sich
die gestellte Aufgabe in höchst wirtschaftlicher Weise
lösen läßt, wenn man die Umlagerung des Ketalderivats
25 eines 1-Halogenalkylarylketons in Gegenwart eines Zink-
salzkatalysators durchführt.

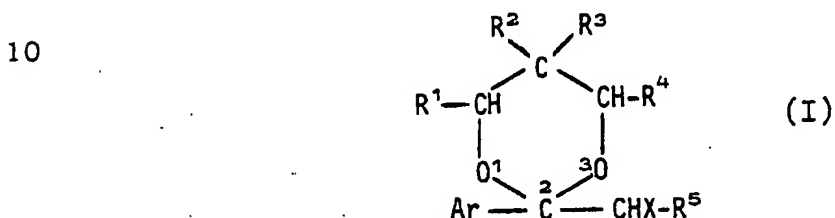
Es wurde gefunden, daß man bei einem Verfahren zur Her-
stellung von Arylalkancarbonsäuren über eine Umwandlung
30 eines Ketalderivats eines 1-Halogenalkylarylketons zu
dem entsprechenden Halogenalkyl-2-arylalkanoatester bei
der Umwandlung des Esters zu einem Arylalkanoatsalz und
bei der Umwandlung des Salzes zu der gewünschten Aryl-
alkancarbonsäure die Endproduktausbeute an der gewünsch-
35 ten Arylalkancarbonsäure erhöhen und deren Qualität ver-

- 1 bessern kann. Es wird möglich, das gesamte Verfahren
zu vereinfachen und eine Nebenproduktbildung sowie eine
Verschleppung von Verunreinigungen zu eliminieren oder
auf ein Mindestmaß zu senken, indem man
- 5 1. ein alicyclisches, von einem Glycol abgeleitetes,
substituiertes 1,3-Dioxanketalderivat des gewählten
1-Halogenalkylarylketons so lange mit
2. einem in dem Ketal 1.- Reaktionsgemisch bei einer
10 Temperatur, bei der die Reaktion abläuft, in der
Regel bei etwa 100°C bis etwa 170°C, löslichen
Zinkcarboxylatsalz umsetzt, bis das Ketal zu
dem halogenierten Ester der Arylalkancarbonsäure
umgewandelt ist.
- 15 Der Halogenalkylester wird dann mit einer Alkalimetall-
base in einem Gemisch aus Wasser und einer in Wasser
unlöslichen organischen Flüssigkeit in das Alkalimetall-
salz der Säure umgewandelt, worauf das Arylalkanoatsalz
abgetrennt wird. Das rohe Salz wird dann in einem Ge-
20 misch aus Wasser und einem in Wasser unlöslichen organi-
schen flüssigen Lösungsmittel für die Arylalkancarbon-
säure in die Arylalkancarbonsäure überführt, worauf die
Lösung der Säure in dem organischen Lösungsmittel mit
einer Pufferlösung eines pH-Werts von 7,0 bis 8,0 gewa-
25 schen wird. Schließlich wird die Arylalkancarbonsäure
aus ihrer Lösung in dem organischen flüssigen Lösungs-
mittel abgetrennt. Die restliche Lösungsmittel-Mutter-
lauge, die noch etwas gelöste Arylalkancarbonsäure ent-
hält, wird in die frühere Salzbildungsstufe des Verfah-
30 rens rückgeführt, um auf diese Weise die Gesamtausbeute
an Arylalkancarbonsäuren weiter zu erhöhen.

Insbesondere hat es sich gezeigt, daß man eine Reihe von
bei großtechnischen Verfahren zur Herstellung der ver-
35 schiedensten brauchbaren Arylalkancarbonsäure-Arzneimit-

1 teln und sonstigen wertvollen Verbindungen aus Ketal-
derivaten von 1-Halogenalkylarylketonen unter Zinksalz-
katalyse auftretenden Problemen eliminieren oder auf ein
Mindestmaß herabsetzen kann, indem man

5 (a) ein substituiertes alicyclisches, von einem Glycol
abgeleitetes, 6-gliedriges Ketalderivat eines 1-Halo-
genalkylarylketons der Formel



15 worin bedeuten:

Ar einen einen aromatischen Ring enthaltenden Rest mit
6 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei ein Arylringkohlen-
stoff der Einheit Ar an das C-2-Ketalkohlenstoffatom
gebunden ist;

20 R^1 ein Wasserstoffatom, einen C_1 - bis C_4 -Alkylrest oder
einen Phenylrest;

R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden sein können, je-
weils ein Wasserstoffatom, einen C_1 - bis C_4 -Alkylrest

25 oder einen Phenylrest;

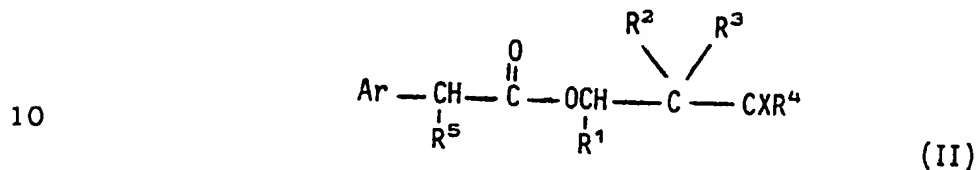
R^4 ein Wasserstoffatom, einen C_1 - bis C_4 -Alkylrest oder
einen Phenylrest, wobei es sich bei den C_1 - bis C_4 -Alkyl-
substituenten in den R^1 -, R^2 -, R^3 - oder R^4 -Stellungen um
im wesentlichen lineare Alkylreste handelt und die re-
sultierende Ketalverbindung der Formel (I) bei einer
30 Temperatur von 100°C bis etwa 200°C flüssig ist;

X ein Chlor-, Brom- oder Jodatome und

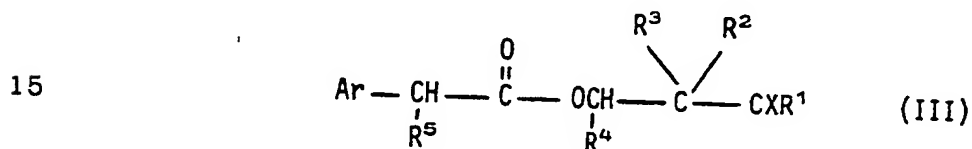
R^5 einen C_1 - bis C_3 -Alkylrest,

35 mit einer katalytischen Menge eines in dem Ketal(I)-

- 1 Reaktionsgemisch löslichen Zink- C_3 - bis - C_{20} -carbon-
 säuresalzes bei einer Temperatur von 100°C bis etwa
 200°C so lange in Berührung bringt und umsetzt, bis
 5 das Ketal zu einem halogenierten Ester einer der For-
 meln:



und



- 20 worin Ar, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und X die angegebene Bedeutung
 besitzen,
 umgesetzt ist. Welcher spezielle Ester (der Formel II oder
 der Formel III) im einzelnen gebildet wird, hängt
 davon ab, wie sich der Ketalring in der Umlagerungs-
 25 stufe öffnet.

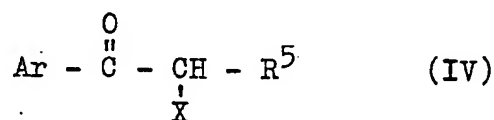
- Die bevorzugten α -Halogenketalreaktionsteilnehmer sind
 solche, die in den Stellungen R^1 , R^2 , R^3 und R^4 ein
 oder zwei Kohlenstoffatom(e) enthaltende Substituenten
 30 aufweisen. Im allgemeinen können aber Ketalverbindungen
 mit beliebiger Kombination von Substituenten in den
 Stellungen R^1 , R^2 , R^3 und R^4 zum Einsatz gelangen. Be-
 vorzugte Ketale sind beispielsweise von Glycolen, wie
 1,3-Butandiol, 2-Methyl-1,3-butandiol, 2,2-Dimethyl-1,3-
 35 propandiol, 2-Phenyl-1,3-propandiol, 2-Phenyl-1,3-butan-

1 diol und dergl. abgeleitete Ketale. Zur Herstellung
 der im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens einge-
 setzten α -halogen-1,3-dioxanartigen Ketale können auch
 5 andere Glycole, wie 3-Methyl-2,4-pentandiol, eingesetzt
 werden.

Der Ablauf dieser Ketal-zu-Ester-Umlagerung findet im
 Rahmen des Gesamtverfahrens zur Herstellung der ge-
 wünschten Arylalkancarbonsäure aus dem aromatischen
 10 bzw. Ar-Ausgangsmaterial in vier Stufen statt. Letztere
 lassen sich kurz wie folgt definieren:

- (a) Ketalisierung der Ausgangs-Ar-Verbindung (Keton);
- (b) Ketalumwandlung zu dem Halogenalkylester;
- 15 (c) Salzbildung und
- (d) Säurebildung.

Im Rahmen der erfindungsgemäßen Verbesserung der Stufen-
 abfolge wird zunächst die aromatische α -Halogenacylver-
 20 bindung der Formel

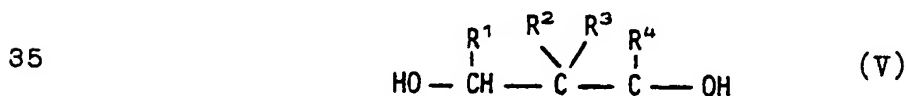


25 worin bedeuten:

Ar einen Rest des Ketonderivats des jeweiligen aromati-
 schen Ausgangsmaterials;

30 X ein Chlor-, Brom- oder Jodatomb, vorzugsweise ein
 Chlor- oder Bromatom und

R^5 einen C_1 - bis C_3 -Alkylrest, mit dem jeweiligen 1,3-
 Glycol der Formel



- 1 in einem organischen flüssigen Verdünnungsmittel, wie Hexan, Heptan, Toluol, Xylol und/oder Chlorbenzol, vorzugsweise Heptan oder Toluol, in Gegenwart eines Säurekatalysators, wie Schwefelsäure, Chlorwasserstoffsäure, 5 Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, zu dem gewünschten substituierten alicyclischen 6-gliedrigen Ringketalderivat (I) des eingangs eingesetzten 1-Halogenalkylarylketons reagieren gelassen.
- 10 Es können auch andere bekannte Verfahren zur α -Halogenketalbildung durchgeführt werden.

- Während der Zinkalkanoatsalzkatalysator zu dem das Ketal enthaltenden Reaktionsgemisch nach beendeter Ketalisierungsreaktion zugegeben werden kann, müssen der überschüssige Glycolreaktionsteilnehmer und der Säurekatalysator aus dem Ketalzwischenprodukt beispielsweise durch wäßrige Extraktion oder wäßrige Bicarbonatlösungs- 15 extraktion oder durch Destillation des der Ketalbildung dienenden Reaktionsgemischs unter vermindertem Druck entfernt werden, um sicherzustellen, daß bei der anschließenden Ketalumlagerungsreaktion akzeptable Reaktionsgeschwindigkeiten erreicht werden.
- 20
- 25 Vorzugsweise wird jedoch der Zinkalkanoatsalzkatalysator dem α -Halogenketal nach Entfernung des überschüssigen Glycols und Säurekatalysators zugegeben.

- Beispiele für verwendbare Zinkcarbonsäuresalze sind
- 30 Zink-C₃- bis -C₂₀-alkanoate, z.B. Zinkpropionat, -n-butyrat, -isobutyrat, -valerat, -hexanoat, -heptanoat, -octanoat, -nonanoat, -dodecanoat, -undecanoat, -neodecanoat, -tridecanoat, -palmitat, -stearat u.dgl.. Die Säurereste können hierbei von beliebigen gerad- oder 35 verzweigtkettigen Alkancarbonsäuren herrühren. Verwend-

- 1 bar sind auch einige Zinksalze aromatischer Säuren,
z.B. Zinkbenzoat u.dgl.. Besonders bevorzugt werden
Zink-C₈- bis -C₁₆-alkanoatsalze, insbesondere Zink-2-
ethylhexanoat, d.h. ein Zinkoctanoatsalz, und die ver-
5 schiedensten handelsüblichen Gemische solcher Salze,
die wechselnde Mengen an Zink-2-ethylhexanoat, bei-
spielsweise 18 - 22 Gew.-% Zink-2-ethylhexanoat ent-
halten.
- 10 Die Transformation oder Umwandlung des α -Halogenketals
der Formel (I) zu dem Halogenalkylarylalkanoatester in
Gegenwart des Zinkcarboxylatsalzes, das bei der Reak-
tionstemperatur im Bereich von etwa 100 - 200°C, vor-
zugsweise 130 - 150°C, löslich ist, kann im selben
15 Reaktionsgefäß wie die Ketalbildung stattfinden. Die-
se Esterbildungsreaktion läuft jedoch erfindungsgemäß
in im wesentlichen lösungsmittelfreier flüssiger Form
bzw. in Form der bloßen Mischung ab. Temperaturen unter
100°C können ebenfalls eingehalten werden, hierbei be-
20 nötigt man jedoch eine unangemessen lange Reaktions-
dauer. Temperaturen über 170°C sind unwirtschaftlich.
Bei einigen Ketalausgangsmaterialien benötigt man zur
Vervollständigung der Umsetzung bis zu 10 h. Wenn je-
doch die Reaktionstemperaturen im Bereich von 130 - 150°C
25 gehalten werden, reichen Reaktionszeiten von weniger als
5 h aus. Bei einigen Kombinationen von Ketal (I) und
Zinkcarboxylatkatalysatorkonzentrationen können Reak-
tionszeiten von weniger als 3 h ausreichen, um den
Hauptteil des Ketals (I) zu dem Halogenalkylaryl-
30 alkanoatesterzwischenprodukt umzuwandeln.

Zur Umwandlung von α -Halogenketalen in die betreffen-
den Ester eignet sich auch Zinkacetat, d.h. ein Fest-
stoff. Die hierbei erzielbaren Ausbeuten sind jedoch
35 im Durchschnitt geringer und die Reaktionszeiten sind

1 länger als bei Verwendung der besser löslichen höheren
Zinkcarboxylatsalzkatalysatoren. Die Zinkcarboxylat-
salze können in beliebigen katalytischen Mengen von
5 Mol-zu-Mol-Verhältnissen, bezogen auf die molare Kon-
zentration des Ketals (I) bis zu etwa 1 Mol-% Zink-
carboxylatsalz, bezogen auf die molare Konzentration
des Ketals (I) im Reaktionsgefäß, eingesetzt werden.
Konzentrationen von weniger als etwa 1 % Zinkcarboxy-
latsalz können zwar eingehalten werden, bei diesen
10 niedrigeren Konzentrationen dauert jedoch die Reak-
tion länger. In der Regel werden bei der bevorzugten
Reaktionstemperatur von 130 - 150°C Zinkcarboxylat-
salzkonzentrationen von etwa 1 bis etwa 10, vorzugs-
weise von 1 bis 2,5 Mol-%, bezogen auf die molare
15 Konzentration des Ketals (I) im Reaktionsgefäß, ein-
gesetzt.

Wenn man diese Ketal(I)-Umlagerung im wesentlichen in
blanker Form, d.h. lösungsmittelfrei, durchführt,
20 lassen sich mit der zum Erwärmen des Reaktionsgemischs
auf die bevorzugte Reaktionstemperatur erforderlichen
hohen Wärmezufuhr einhergehende Probleme auf einem
Minimum halten. Die Verwendung der löslichen Zink-
carboxylatsalze vermindert die (molprozentuale) Menge
25 an in der Mischung erforderlichem Zinkcarboxylat-
katalysator oder die Notwendigkeit, irgend ein Co-
lösungsmittel mitverwenden zu müssen. Letzteres wird
oft benötigt, um in diesen Mischungen Zinkchlorid zu
einem wirksamen Katalysator zu machen. Die Verwendung
30 dieser löslichen Zinkcarboxylatkatalysatoren gestattet
die Durchführung der Ketal(I)-Umlagerung ohne die er-
forderliche Mitverwendung eines höher siedenden Lö-
sungsmittels. Gleichzeitig wird die Zunahme schwierig
zu entfernender Nebenprodukte auf einem Mindestmaß ge-
35 halten. Bei Untersuchungen der katalytischen Wirksam-

- 1 keit der verschiedensten Zinkformen bei dieser Umlage-
rung hat es sich gezeigt, daß bei Temperaturen von
130 - 150°C in Abwesenheit von Lösungsmitteln zahlrei-
che Zinkcarboxylate sehr wirksame Katalysatoren für
5 die Umwandlung von Ketalen (I) zu Esterzwischenproduk-
ten darstellen. Zinkchlorid kann dagegen nicht in
wirksamer Weise in Abwesenheit eines Lösungsmittels
oder Lösungsmittelgemisch als Katalysator eingesetzt
werden.
- 10 Ein Hauptvorteil der Durchführung der Ketal-zu-Ester-
Umlagerung (im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens)
mit Hilfe eines löslichen Zinkalkanoat-(Zinkcarboxylat)-
Katalysators besteht darin, daß bei Verwendung dieser
15 Katalysatoren das Ketal/Zinkcarboxylat-Katalysator-
Gemisch anders als im Falle der Verwendung von Zink-
chlorid als Katalysator homogen ist. Wenn als Katalysator
Zinkchlorid verwendet wird, treten die verschiedensten
Massenübertragungsprobleme auf. Zinkchlorid ist ein
20 Feststoff. Bei durch Zinkchlorid katalysierten Reak-
tionen hängt die Reaktionsgeschwindigkeit in hohem
Maße von der Temperatur, dem Rührgrad, der Form des
Katalysators, z.B. der Teilchengröße, dem Zustand, ob
es sich um eine pastöse Masse handelt u.dgl., und der
25 Reaktionsmenge ab. Darüber hinaus sind bei Verwendung
von zinkchloridartigen Katalysatoren Änderungen in der
Reaktionsgeschwindigkeit von Lauf-zu-Lauf verschieden.
Bei steigenden Reaktionsgeschwindigkeiten kommt es
dann zu Änderungen entsprechend den bereits genannten
30 Variablen. Bei Verwendung von Zinkchlorid ist der
Katalysator zunächst ein kristalliner und freifließen-
der Feststoff. Mit fortschreitender Umsetzung bildet
jedoch der Katalysator offensichtlich eine unbekannte,
klebrige, pastöse bzw. verbackene Masse (diese physi-
35 kalische Form ist offensichtlich auf eine Wechselwir-

1 kung des Zinkchlorids mit dem Ketalreaktionsteilnehmer
zurückzuführen. Wenn erfindungsgemäß ein lösliches
Zinkcarboxylatsalzkatalysator verwendet wird, stimmt
die Kinetik der Ketal-zu-Ester-Umlagerung besser und
5 ist weniger beschleunigungsanfällig und weniger von
Temperatur- und Rührgradänderungen abhängig) die an
der Wand des Reaktionsgefäßes haften bleibt Hier-
durch verkleinert sich die zur Förderung der Ketal-
zu-Ester-Umlagerungsreaktion verfügbare spezifische
10 Fläche der Katalysatoroberfläche.

Die Ausbeuten bei der Umwandlung der Ketale (I) zu
den Estern im Rahmen des durch ein lösliches Zink-
carboxylatsalz katalysierten Verfahrens gemäß der Er-
15 findung sind bei nur geringer Hydrolyse oder Neben-
produktbildung sehr hoch.

Vorzugsweise sollten cyclische 1,3-dioxanartige Ketal-
reaktionsteilnehmer (I) zum Einsatz gelangen, da sie
20 sich unter Verwendung der substituierten Glycole
direkt aus den Halogenalkylarylketonen in hoher Aus-
beute bei geringen Kosten herstellen lassen. Einfache
Ketale, z.B. das Dimethylketal, lassen sich nach die-
sem Verfahren nicht ohne weiteres herstellen. In sol-
25 chen Fällen ist in der Regel eine Halogenierung des
einfachen (beispielsweise Dimethyl) Ketals erforder-
lich, was nicht wirtschaftlich ist.

Von den cyclischen Ketalen ist das einen 5-gliedrigen
30 Dioxolanring bildende Ethylenketal das üblichste und
in der europäischen Patentanmeldung 34871 empfohlen.
Es hat sich gezeigt, daß das α -Halogenethylenketal
infolge unvermeidlicher, unerwünschter Bildung eines
ungesättigten cyclischen Nebenprodukts, das die
35 theoretischen und praktischen Ausbeuten an dem ge-

- 1 wünschten Endprodukt verringert, bei dieser Umsetzung
von nur begrenztem Nutzen ist. Im Gegensatz dazu hat
es sich aber gezeigt, daß die im Rahmen des Verfahrens
gemäß der Erfindung verwendeten 6-gliedrigen Ketale
5 (1,3-Dioxan) keine unerwünschten Nebenprodukte (ent-
sprechend dem Ethylenketal) bilden und daß ferner bei
Verwendung der 6-gliedrigen Ringketale die Reaktion
weit rascher, beispielsweise 3- bis 5mal rascher, ab-
läuft. Diese Umstände ermöglichen die Durchführung des
10 erfindungsgemäßen Verfahrens bei mildereren Bedingungen
und mit weniger Katalysator als für die bekannten Ver-
fahren erforderlich. Darüber hinaus sind auch noch
weit größere Ausbeuten an dem gewünschten Endprodukt
erhältlich.
- 15 Die bevorzugten Zink-C₈- bis -C₁₆-alkanoatsalze sind
in Kohlenwasserstofflösungsmitteln relativ (gut) lös-
lich. Von diesen ist das Zink-2-ethylhexanoat (bei-
spielsweise ein 22 % Zink enthaltendes Handelsprodukt)
20 eines der das niedrigste Molekulargewicht aufweisenden
flüssigen Salze und der am stärksten chemisch reinen
erhältlichen Materialien. Man erhält es als viskose
Flüssigkeit, die mit organischen Lösungsmitteln und
mit dem Halogenketalreaktionsteilnehmer (I) mischbar
25 ist. Seine Zusammensetzung entspricht nicht reinem
zweiwertigem Zinkdicarboxylat. Offensichtlich handelt
es sich hierbei um ein Gemisch aus zweiwertigem Zink-
bis-(2-ethylhexanoat) und Zink-(hydroxid)-(2-ethylhexa-
noat). Dieses Gemisch stellt einen hervorragenden Kata-
30 lysator für die erfindungsgemäße Ketal(I)-zu-Ester-Um-
wandlung dar. Einen Umwandlungsgrad und Reaktionszeiten
vergleichbar 2,5 Mol-% Zinkchlorid in Chlorbenzol er-
reicht man mit 1 bis 2 Mol-% Zink-HEX-CEM (Handelspro-
dukt mit 22 % Zink) in Abwesenheit eines Lösungsmittels
35 bei derselben Temperatur. Diese Ketal(I)-Umwandlungs-

- 1 reaktion gemäß der Erfindung ist etwas exotherm.

Bei Durchführung des Verfahrens gemäß der Erfindung liegt das Reaktionsgemisch in homogener, d.h. lediglich flüssiger und lösungsmittelfreier, Form vor. Hierdurch werden Massenübertragungseinflüsse auf das Ergebnis der Umsetzung auf ein Mindestmaß verringert. Darüber hinaus werden nur geringe Mengen an Zinkcarboxylatkatalysator im Reaktionsgemisch benötigt.

10

Beispielsweise reichen bei der Herstellung von Ibuprofen aus handelsüblichem Isobutylbenzol über das Neopentylglycolketal von 1-Chlorethyl-4-isobutylphenylketon mit 1 bis 2 Mol-% Zink-HEX-CEM-Katalysator bei 135 - 145°C Reaktionszeiten von 2 bis 5 h aus, um eine mehr als 98%ige Umwandlung des Ketals zu dem 3-Chlor-2,2-dimethylpropyl-ibuprofenester zu gewährleisten. Die Nebenproduktbildung ist hierbei nicht größer als bei Durchführung derselben Ketalumwandlung unter Verwendung von Zinkchlorid in Chlorbenzol. Die Hauptverunreinigung stellen das 1-Chlorethyl-4-(isobutyl)-phenylketon und aus isomeren 2-(Isobutylphenyl)-propionsäuren, die ihrerseits aus Verunreinigungen des Ketonausgangsmaterials herrühren,*dar. Die Esterverunreinigungen werden bei der Nachbehandlung des rohen Esterzwischenprodukts entfernt.

25

Alkalimetallarylakanoatsalzzisolierung

Die rohen Halogenalkylester (II) und/oder (III) können direkt der Hydrolysestufe, d.h. der Salzbildungsstufe, zugeführt werden. Die Hydrolyse der Halogenalkylester der Arylalkancarbonsäure kann direkt in dem blanken, rohen Esterumlagerungsproduktgemisch oder nach Verdünnung mit einem organischen Lösungsmittel, wie Heptan, durch Vermischen des mit Wasser nicht mischbaren, organischen *gebildete Ester,

30

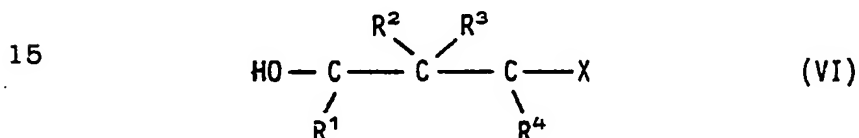
35

- 1 flüssigen Estergemischs mit einer wäßrigen Lösung der je-
weiligen Alkalimetallbase, z.B. einer 40 bis 60 gew.-%igen
Natrium- oder Kaliumhydroxidlösung, und anschließendes Er-
wärmen des Gemischs zur Durchführung der Esterhydrolyse
5 und Alkalimetallsalzbildung erfolgen. So reicht beispiels-
weise ein Erwärmen des blanken Esters oder eines Gemischs
des Esters mit einem organischen Lösungsmittel mit einem
1,5 molaren Überschuß an einer 50%igen wäßrigen Natrium-
hydroxidlösung (bezogen auf den molaren Anteil an Ester-
10 zwischenprodukt) für weniger als 1 h auf eine Temperatur
von 90 - 100°C in der Regel aus, um die Hydrolyse voll-
ständig ablaufen zu lassen. Das Fortschreiten der Hydroly-
se läßt sich ohne weiteres durch eine gas/flüssigkeits-
chromatographische Analyse von Proben des Reaktionsge-
15 mischs verfolgen.

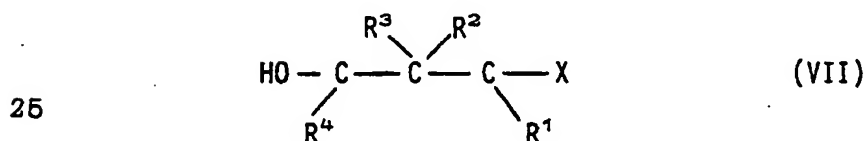
- Wenn die Hydrolysereaktion beendet ist, kann das Reak-
tionsgemisch mit einer geringen Menge Wasser und einem mit
Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel, wie
20 Heptan, verdünnt werden. Vorzugsweise wird hierbei die
Temperatur des Gemischs so hoch gehalten, daß das Alkali-
metallarylalkanoatsalz bis zur beendeten Wasserzugabe in
Lösung bleibt. Nach beendeter Wasserzugabe kann das Ge-
misch abgekühlt und mit einem aus einer vorhergehenden
25 Synthese stammenden, qualitativ guten Alkalimetallsalz
der Arylalkancarbonsäure beimpft werden. Die erhaltene
Aufschlammung wird dann innerhalb kurzer Zeit, z.B. 2 - 3 h,
auf eine Temperatur von 0 - 10°C gekühlt und filtriert.
Das hierbei abgetrennte Alkalimetallarylalkanoatsalz kann
30 schließlich mit einem organischen Lösungsmittel, wie
Heptan, gewaschen werden.

- Die meisten Zinkkomplexe und die darauf zurückzuführende
Färbung werden durch Verdünnen des Ketal-zu-Ester-Reak-
35 tionsgemischs mit der mit Wasser nicht mischbaren organi-
schen Flüssigkeit, z.B. Heptan, oder einem äquivalenten
flüssigen Verdünnungsmittel, das einige Feststoffe, z.B.
Zinkkomplexe, ausfällt, und Behandeln des Gemischs mit

- 1 Aktivkohle entfernt. Das Verdünnen des rohen Halogenalkyl-
esterzwischenprodukts mit Heptan und die Isolierung des
Alkalimetallsalzes der Arylalkancarbonsäure aus dem ver-
dünnten Gemisch aus wäßriger Base und organischer Flüssig-
keit führen zu einer wirksamen Entfernung oder Abtrennung
von Prozeßverunreinigungen und gestatten eine wirksame
Rückführung der Filtrate aus der zum Endprodukt führenden
Endfiltration.
- 10 Das Nebenprodukt aus der zur Salzbildung führenden Hydro-
lyse des Halogenalkylesters besteht aus einem halogenier-
ten Alkohol der Formeln



20 und



- worin X, R¹, R², R³ und R⁴ die angegebene Bedeutung be-
sitzen. Diese halogenierten Alkoholnebenprodukte sind we-
niger gefährlich und leichter handhabbar als die aus an-
deren Ketalen, z.B. dem Ethylenketal, das zu 2-Halogen-
ethanol und/oder Ethylenoxid, die beide in hohem Maße
toxisch und für das Laborpersonal gefährlich sind, führt,
erhaltenen Nebenprodukte.

- 1 Die Hydrolyse dieser Halogenalkylester von Arylalkancarbonsäuren ist schwieriger als eines einfachen Esters, z.B. des Methylesters. Die angegebenen Hydrolysemaßnahmen (50%ige NaOH-Lösung; 1,5 molarer Überschuß, Reaktions-
5 temperatur: etwa 100°C) entweder in Heptan, Chlorbenzol oder einer sonstigen äquivalenten mit Wasser nicht mischbaren organischen Flüssigkeit, oder in blanker Form, d.h. ohne Zusatz einer organischen Flüssigkeit, während 0,5 - 1,0 h reichen jedoch für eine vollständige Hydro-
10 lyse des Ester (II) und (III) aus.

- Die löslichen Zinkcarboxylate (beispielsweise 22 & Zink-HEX-CEM = Zink-bis-(2-ethylhexanoat)), die bei der Umlagerung des Ketals (I) zu dem Halogenalkylester in Abwesenheit eines Lösungsmittels vorhanden sind, sind in
15 Wasser praktisch unlöslich, so daß eine wäßrige Extraktion des Esterprodukt/Zinksalzkatalysator-Reaktionsgemischs weder möglich noch praktisch ist. Eine Behandlung dieses öligen Gemischs mit einem Filtrationshilfsmittel und Verdünnen mit Heptan im Anschluß an die Kohlebehandlung hat sich jedoch zur Entfernung der Zinksalze und von
20 Verfärbungen als wirksam erwiesen.

- Die Hydrolyse des Halogenalkylesterzwischenprodukts erfolgt durch Behandeln des Esterreaktionsgemischs mit
25 den 1,5 Äquivalenten der starken, beispielsweise 50 gew.-%igen Alkalimetallhydroxidlösung bei etwa 90 - 100°C während 0,5 - 1,0 h. Andererseits kann die Hydrolyse auch ohne Entfernen des Katalysators durchgeführt werden.

- 30 Obwohl Kristallisationsmaßnahmen für das Alkalimetallsalz der Arylalkancarbonsäure bisher oftmals in großtechnischem Maße wegen der langsamen Filtrationsgeschwindigkeit der plattenförmigen kristallinen Substanzen
35 Schwierigkeiten bereiteten, hat es sich gezeigt, daß im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens die Alkalimetall-

- 1 Arylalkanoatsalzkristallisation (aus dem vorliegenden Reaktionssystem) gut vonstatten geht, was vermutlich auf die völlig anderen Verunreinigungen und das verwendete Lösungsmittelsystem zurückzuführen ist.
- 5 Das Alkalimetallsalz der Arylalkancarbonsäure erhält man durch Verdünnen des Hydrolysereaktionsgemischs (bei Be-
- 10 endigung der Esterhydrolysereaktion) mit etwa 0,5 ml Wasser pro ml der verwendeten 50%igen alkalischen Metall-
- 15 hydroxidlösung und mit etwa 6 ml Heptan oder Hexan oder einer äquivalenten, mit Wasser nicht mischbaren organi-
- 20 schen Flüssigkeit, pro ml der bei der Hydrolyse verwendeten Alkalimetallbaselösung, bei etwa 80 - 100°C, vorzugsweise etwa 90°C. Die hierbei erhaltene Lösung wird abge-
- 25 kühlt und gegebenenfalls mit einem Alkalimetallarylalkanoatsalz beimpft. Das Salzprodukt wird dann bei etwa 70°C ausfallen bzw. kristallisieren gelassen. Die erhaltene kristalline Aufschlämmung des Salzprodukts wird abgekühlt und bei etwa 0 - 10°C filtriert, worauf das ab-
- 30 filtrierte kristalline Salz mit einer organischen Flüssigkeit, z.B. Heptan, gewaschen wird. Die Chloralkoholnebenprodukte, die neutralen Verunreinigungen und der Hauptteil der (die Verfärbung hervorrufenden) Substanzen werden mit dem Filtrat entfernt. Darüber hinaus erfolgt eine merkliche Steigerung des Alkalimetallarylalkanoatprodukts.
- 35 Saure Nebenprodukte, z.B. die isomeren Säuren, die aus Kohlenwasserstoffen oder sonstigen aromatischen Ausgangsmaterialien beispielsweise über eine Friedel-Crafts-Reaktion entstanden und durch das Verfahren durchgeschleppt wurden, lassen sich in dieser Stufe des Verfahrens in höchst wirksamer Weise von dem gewünschten Endprodukt abtrennen. Der Verlust an der gewünschten Arylalkancarbonsäure sowie ihres Salzes ist minimal, wenn man die Verbesserung des Produkts zu diesem Zeitpunkt ins Kalkül zieht. Es hat sich gezeigt, daß der Rein-

- 1 heitsgrad des Salzprodukts etwas durch die Konzentration
der Base, die Menge des verwendeten Wassers und die
Kristallisationsbedingungen gesteuert wird. Das Alkali-
metallsalzprodukt braucht in dieser Stufe nicht ge-
5 trocknet zu werden, es kann vielmehr direkt in die Säure-
reisolierungsstufe überführt werden.

Das kristalline Salz wird unter Rühren bei einer Tempera-
tur von etwa 40°C in Wasser gelöst und nach Einstellen
10 des pH-Werts auf etwa 8,0 - 9,0, vorzugsweise auf etwa
8,5, erforderlichenfalls entfärbt.

Eine Isolierung des Alkalimetallsalzes durch Kristallisa-
tion ist einer Isolierung durch Lösungsmittlextraktion
15 überlegen, da die Kristallisationsmaßnahmen weniger
zeitaufwendig sind und eine Reihe von Lösungsmittel-
extraktionen vermeiden. Ferner können die Reaktionsge-
mischvolumina bei hochselektiver Entfernung einer Reihe
von Nebenprodukten und allenfalls geringfügigem Verlust
20 an dem gewünschten Säureprodukt gering gehalten werden.

Arylalkancarbonsäureisolierung

Nachdem das Alkalimetallalkanoatsalz in Wasser gelöst ist,
wird die erhaltene Lösung mit Chlorwasserstoff- oder
25 Schwefelsäure oder einer äquivalenten Säure auf einen
niedrigen pH-Wert, z.B. auf einen pH-Wert von 1,0 oder
weniger, angesäuert. Die hierbei gebildete Arylalkan-
carbonsäure wird bei einer Temperatur von 40 - 55°C in
ein mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel,
30 z.B. Hexan oder Heptan, extrahiert. Die Volumina an den
organischen Lösungsmitteln werden so niedrig wie möglich,
z.B. auf 2 - 4 ml Lösungsmittel pro Gramm Arylalkancarbon-
säure im Gemisch gehalten, um die Konzentration des Säure-
produkts so hoch wie möglich zu halten und um später mög-
35

- 1 lichst wenig Lösungsmittel entfernen zu müssen.

Die erhaltene konzentrierte Lösung der Arylalkancarbon-
säure läßt sich dann mit einer wäßrigen Phosphatpuffer-
5 lösung eines pH-Werts von etwa 7,0 bis etwa 8,0, vor-
zugsweise von etwa 7,5, waschen, wobei aus der organi-
schen Lösungsmittellösung wirksam eine Reihe von im
Rahmen des Verfahrens gebildeter schwächer polarer Ver-
unreinigungen oder Nebenprodukte entfernt werden.

10

Nach Abtrennung der wäßrigen Pufferwaschlösungsschicht
aus der organischen Lösungsmittellösung der gebildeten
Säure wird die Konzentration des Ibuprofens in der Lö-
sung durch Destillation oder Zusatz eines Lösungsmittels
15 eingestellt. Die gereinigte organische Lösung des Aryl-
alkancarbonsäureprodukts wird dann auf etwa 35 - 40°C
abgekühlt und mit kristallinem Säureprodukt beimpft.
Die Temperatur des Gemischs wird während einer Kristal-
lisationsdauer von etwa 0,5 - 1 h (auf dem angegebenen
20 Wert) gehalten, um die Kristallentwicklung zu begünsti-
gen. Danach wird das Gemisch langsam auf 20 - 30°C und
schließlich zur Isolierung der gereinigten kristallinen
Säure auf 0 - -20°C gekühlt.

25 Verfahrensnebenprodukte, die mit der Arylalkancarbon-
säure als solcher nicht verwandt sind, z.B. das Halogen-
alkanolnebenprodukt aus der Esterhydrolyse, etwas flüs-
sige Alkancarbonsäure, z.B. 2-Ethylhexansäure aus dem
Katalysator, und zweiwertige Zinkverbindungen werden
30 bei Durchführung der geschilderten Maßnahmen wirksam auf
Werte unterhalb akzeptabler Mengen entfernt.

Die α -Halogenketale (I) werden vorzugsweise aus α -Halo-
genketonen hergestellt. Die α -Halogenketone erhält man
35 1. durch Friedel-Crafts-Reaktion des aromatischen Koh-

- 1 lenwasserstoffs oder einer aromatischen Verbindung,
beispielsweise von Isobutylbenzol oder 6-Methoxy-
naphthalin mit einem α -Halogenacylhalogenid, z.B.
 α -Chlorpropionylchlorid oder α -Brompropionylbromid
5 u.dgl. nach dem Fachmann bekannten Verfahren oder
2. durch Halogenieren des jeweiligen C_6 - bis C_{12} -aroma-
tischen Ketons in bekannter Weise und Umsetzen des
 C_6 - bis C_{12} -aromatischen α -Halogenalkylketons mit
dem gewünschterweise substituierten 1,3-Glycol unter
10 Bildung des α -halogensubstituierten 1,3-Dioxanketal-
ausgangsmaterials.

Die Ketalisierung kann in üblicher bekannter Weise mit
Hilfe des gewünschten Glycols in Gegenwart eines Säure-
15 katalysators in einer organischen Flüssigkeit, die in
Form eines azeotropen Gemischs mit dem bei der Umsetzung
des Glycols mit dem Keton als Nebenprodukt gebildeten
Wasser aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert, erfolgen.
Geeignete organische Flüssigkeiten sind Benzol, Toluol,
20 Xylol, Chlorbenzol, Tetrachlorethan, Hexan, Heptan und
dergleichen.

Die Einführung des Halogenatoms in α -Stellung der Carbo-
nylgruppe oder des Ketalgruppenkohlenstoffatoms kann mit
25 Hilfe eines üblichen Halogenierungsmittels, z.B.
Sulfurylchlorid, Phosphortrichlorid oder -tribromid,
Kupfer(II)-chlorid, Kupfer(II)-bromid, N-Bromsuccinimid,
N-Chlorphthalimid, Pyridinperchlorid, Pyrrolidonperbromid
oder den analogen Jodiden, insbesondere den Bromiden und
30 vorzugsweise den Chloriden, bewerkstelligt werden.

Die Ketalisierung und α -Halogenketalumlagerung sowie die
Esterhydrolyse können ohne Isolieren der Zwischenproduk-
te im selben Reaktionsgefäß durchgeführt werden.

- 1 Die als Ausgangsmaterialien zur Herstellung der α -Halogenketonalreaktionsteilnehmer (I) verwendeten Ketone erhält man durch Friedel-Crafts-Reaktion aus C_6 - bis C_{12} -substituierten, einen aromatischen Ring enthaltenden Verbindungen mit dem gewünschten Alkanoylhalogenid oder
- 5 α -Halogenalkanoylhalogenid in Gegenwart von Aluminiumchlorid oder eines sonstigen Lewis-Säurekatalysators.

- Beispiele für zur Herstellung wertvoller Säuren nach dem Verfahren gemäß der Erfindung verwendbare α -Halogenketone sind:
- 10

- 6-Methoxy-2-naphthyl-1-chlorethylketon,
3-Phenoxyphenyl-1-chlorethylketon,
4-Isobutylphenyl-1-chlorethylketon,
15 3,4-Dichlorphenyl-1-chlorethylketon,
4-Methoxyphenyl-1-chlorethylketon,
3'-Fluor-4'-phenylphenyl-1-chlorethylketon und die entsprechenden 1-Bromethylketone.

- 20 Beispiele für erfindungsgemäß einsetzbare α -Halogenketale sind:

- 2-(1-Bromethyl)-2-(6'-methoxynaphthyl)-4-methyl-1,3-dioxan,
25 2-(1-Chlorethyl)-2-(6'-methoxynaphthyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan,
2-(1-Chlorethyl)-2-(3-phenoxyphenyl)-4,6-dimethyl-1,3-dioxan,
30 2-(1-Chlorethyl)-2-(4'-isobutylphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan,
2-(1-Brompropyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan,
35 2-(1-Chlorethyl)-2-(3,4-dichlorphenyl)-4-ethyl-1,3-dioxan und

- 1 2-(1-Chlorpentyl)-2-(3'-fluorbiphenyl)-5-phenyl-1,3-dioxan.

5 Aus Kostengründen, der leichten Durchführbarkeit des erfindungsgemäßen Verfahrens und der Produktausbeute eignen sich als Dioxanreaktionsteilnehmer besonders gut die unter Verwendung von Neopentylglycol-(2,2-dimethyl-1,3-propandiol) hergestellten α -Chlorketalderivate der betreffenden aromatischen Ketone.

10 Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher veranschaulichen. In den Beispielen ist unter "Kühlung mittels einer Kühlflüssigkeit" eine Außenkühlung des Gefäßes mit Hilfe eines Alkohol/Wasser- oder Glycol/Wasser-Gemischs zu verstehen. "Be" bedeutet die "Baume-Säuredichtemethode" zur Angabe der Konzentration der verwendeten Säure.

20 B e i s p i e l 1

Herstellung von Ibuprofen über Chlorketal/Zinkcarboxylat

(a) Herstellung von 1-Chlorethyl-4-isobutylphenylketon.

25 Ein mit Glas ausgekleideter Reaktor wird mit 18 kg (0,138 kg Mole) wasserfreiem Aluminiumchlorid und 22 kg Methylenchlorid beschickt, worauf das Gemisch durch Kühlung mittels einer Kühlflüssigkeit auf -5°C gekühlt wird. Dem gekühlten Gemisch werden dann innerhalb von 1 h 15 kg (0,118 kg Mole) α -Chlorpropionylchlorid ein-
30 verleibt. Nach 15-minütigem Rühren des Gemischs werden unter Aufrechterhaltung der Reaktortemperatur von 0°C bis -5°C innerhalb 1 h 14,4 kg (0,108 kg Mole) Isobutylbenzol zugegeben. Nun wird die Lösung 30 min lang gerührt.
35 Die Beendigung der Umsetzung wird durch gas/flüssigkeits-

- 1 chromatographische Analyse verfolgt. Die erhaltene Lösung wird innerhalb von 1 h in eine Lösung von 26,6 kg Chlorwasserstoffsäure von 20° Be und 38,6 l eines durch Kühlung mittels einer Kühlflüssigkeit auf etwa -10°C
- 5 vorgekühlten Wassers zugegossen. Die Abschrecktemperatur wird bei $5 \pm 5^{\circ}\text{C}$ gehalten. Schließlich wird die wäßrige Phase mit
1. 14,5 kg Methylenchlorid und 12 l Wasser und
 - 10 2. 2 x 7,5 kg Methylenchlorid
- extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann zweimal mit 0,88 kg Natriumbicarbonat in 19,6 l Wasser bis zu einem pH-Wert von 7 - 8 gewaschen, worauf die Lösung zu einem Öl eingengt wird. Die noch heiße
- 15 ölige Lösung wird mit 42 kg Heptan versetzt, wobei die Temperatur über 50°C gehalten wird.
- Eine gas/flüssigkeitschromatographische Analyse des erhaltenen isolierten Reaktionsprodukts zeigt, daß kein
- 20 Isobutylbenzol mehr vorhanden ist und 96,85 % 1-Chlorethyl-4-isobutylphenylketon vorhanden sind.
- (b) Herstellung des Neopentylketals des in Stufe (a) erhaltenen 1-Chlorethyl-4-isobutylphenylketons.
- 25 Das rohe Chlorketan in Heptan aus Stufe (a) wird in einen mit 15,6 kg (0,15 kg Mole) Neopentylglycol und 2 l Wasser gefüllten, mit Glas ausgekleideten Reaktor eingetragen. Danach wird das Gemisch auf 90°C erhitzt und mit 0,318 kg (3,2 Mole) konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Danach
- 30 wird das Gemisch auf eine Rückflußtemperatur von 97 - 107°C erhitzt. Das Wasser wird durch azeotrope Destillation entfernt. Eine gas/flüssigkeitschromatographische Analyse eines aliquoten Teils des Reaktionsgemischs nach 8 h zeigt, daß die Umsetzung vollständig ist. Nach dem Abkühlen
- 35 auf 20 - 25°C wird das Reaktionsgemisch mit 1,084 kg

- 1 (12,9 Mole) Natriumbicarbonat und 16 l Wasser versetzt.
Danach wird die wäßrige Phase mit 2,2 kg Heptan extra-
hiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 16 l
Wasser gewaschen. Nun wird das erhaltene Neopentylchlor-
5 ketal unter Vakuum vom Heptan befreit und zu einem gelben
Öl eingeeengt. Letzteres wird ohne Reinigung weiterver-
wendet.

10 Eine gas/flüssigkeitschromatographische Analyse des
Reaktionsprodukts zeigt das Vorhandensein von 94,3 %
Chlorketal und 0,9 % Ausgangschlorketon (I), bezogen
auf ein Flächenprozent bei der Integration der Gas/-
Flüssigkeitschromatographie.

- 15 (c) Herstellung des 3-Chlor-2,2-dimethylpropylesters von
Ibuprofen.

Das rohe, gelbe, ölige Ketal aus Stufe (b) wird in einem
Reaktor auf 140°C erhitzt, wobei sämtliches vorhandene
Heptan entfernt wird. Danach wird der Reaktorinhalt inner-
20 halb von 1 h langsam mit 0,340 kg (0,97 Mol) an in 1 l
Heptan gelöstem Zink-2-ethylhexanoat (Katalysator in
flüssiger Form) versetzt, wobei die Temperatur des Reak-
tionsgemischs auf etwa 140 - 150°C gehalten wird. Bei
der Katalysatorzugabe läuft eine schwach exotherme Reak-
25 tion ab, so daß die Katalysatorzugabe langsam erfolgen
muß, um die Temperatur des Gemischs innerhalb eines Be-
reichs von 135 - 150°C zu steuern. Unter diesen Bedingun-
gen destilliert das Heptanlösungsmittel für den Katalysa-
tor nahezu augenblicklich aus dem Gemisch ab, so daß das
30 Reaktionsgemisch aus dem α -Halogenketal und dem Zinksalz-
katalysator im wesentlichen aus einem blanken oder unver-
dünnten Gemisch besteht. Eine gas/flüssigkeitschromato-
graphische Analyse aliquoter Teile des Reaktionsgemischs
zeigen, daß die Umlagerungsreaktion in 2 h im wesentli-
35 chen beendet ist. Das hierbei erhaltene schwarze ölige

- 1 Reaktionsgemisch wird auf $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$ gekühlt und zur Absorption der Zinkverbindungen im Gemisch mit 1 kg eines handelsüblichen Filtrationshilfsmittels versetzt. Nach Zugabe von 34kg Heptan und 30-minütigem Rühren wird das
- 5 mit Heptan verdünnte Gemisch zur Entfernung der Feststoffe filtriert. Der erhaltene Filterkuchen wird mit 10 kg Heptan gewaschen. Die Lösung wird durch ein mit 1 kg handelsüblicher Aktivkohle und 4 kg Filtrationshilfsmittel gefülltes Spezialfilter gepumpt und auf 2 h
- 10 rezykliert. Schließlich wird die Aktivkohle und das Filtrationshilfsmittel in dem Spezialfilter mit 17 kg Heptan gespült.

- 15 Eine gas/flüssigkeitschromatographische Analyse der Filtratlösung zeigt, daß sie, bezogen auf eine Flächenintegration, 95,7 % des 3-Chlor-2,2-dimethylpropyl-ibuprofenesters und 1,7 % des 1-Chlorethyl-4-isobutylphenylketon-Reversionsprodukts enthält.

- 20 (d) Herstellung des Natriumibuprofensalzes.

- Die in Stufe (c) erhaltene Chloresterylösung wird auf eine Rückflußtemperatur von $95 - 100^{\circ}\text{C}$ erhitzt und innerhalb von 20 min mit 13 kg einer 50%igen wäßrigen Natriumhydroxidlösung versetzt. Danach wird das Reaktionsgemisch
- 25 40 min lang auf einer Rückflußtemperatur von $95 \pm 5^{\circ}\text{C}$ gehalten. Danach zeigt eine gas/flüssigkeitschromatographische Analyse eines aliquoten Teils des Reaktionsgemischs, daß die Reaktion beendet ist. Während der anschließenden langsamen Zugabe von 6,4 l Wasser
- 30 wird die Temperatur des Reaktionsgemischs über 75°C gehalten. Nach beendeter Wasserzugabe wird das Gemisch auf 70°C gekühlt und mit 30 g qualitativ hochwertigen Natriumibuprofens beimpft. Die erhaltene Aufschlämmung wird innerhalb von 2 h auf 0°C gekühlt und 30 min lang
- 35 bei dieser Temperatur gerührt. Der nach dem Filtrieren

- 1 erhaltene Natriumibuprofenkuchen wird schließlich mit
60 kg Heptan gewaschen und getrocknet.

(e) Herstellung von Ibuprofen aus dem Natriumsalz.

- 5 Das in Stufe (d) erhaltene Natriumsalz von Ibuprofen
wird in einen mit Glas ausgekleideten Reaktor gefüllt
und in 130 l Wasser aufgeschlämmt. Danach wird das Salz
durch Erwärmen auf 60°C in Lösung gebracht. Nach Zugabe
10 von 35,9 kg Heptan werden der Lösung noch 12,9 kg Chlor-
wasserstoffsäure von 20° Be zugesetzt, wobei die Tempera-
tur auf 60°C gehalten wird. Der pH-Wert der Mischung be-
trägt nun 1,3. Danach wird die wäßrige Phase mit 12,5 kg
Heptan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen
werden zweimal mit einer Pufferlösung eines pH-Werts von
15 7,5 (7,25 l 0,1 N NaOH und 120 g KH_2PO_4 in 8,9 l Wasser)
gewaschen. Die Heptanlösung wird dann auf 71 l destilliert
und auf 0°C gekühlt, um das Ibuprofen zur Kristallisation
zu bringen. Das auskristallisierte Ibuprofen wird ab-
20 filtrierte, worauf der Filterkuchen mit 20 l Heptan ge-
waschen wird. Nach dem Trocknen mit Stickstoff erhält man
18,4 kg Ibuprofen (82,8 % aus Isobutylbenzol).

- Die Ibuprofenausbeute dieses Verfahrens läßt sich noch
weiter erhöhen, da die Mutterlauge aus der Ibuprofenfäll-
25 lung noch Ibuprofen enthält (entsprechend 3 - 5 % Aus-
beute) und die Mutterlauge - statt in zeit- und kosten-
aufwendiger Weise aufgearbeitet zu werden - in das Ver-
fahren rückgeführt wird.

30

Beispiel 2

Herstellung von Naproxen

- 35 Entsprechend Beispiel 1, jedoch unter Ersatz des Isobutyl-
benzols durch 6-Methoxynaphthalin bei der Umsetzung mit

- 1 dem α -Chlorpropionylchlorid in Stufe (a) erhält man
1-Chlorethyl-6-methoxy-2-naphthylketon. Danach wird das
1-Chlorethyl-6-methoxy-2-naphthylketon wie in Stufe (b)
von Beispiel 1 in Heptan mit Neopentylglycol zu dem
5 Neopentylketal des Ketons (2-(1-Chlorethyl)-2-(6'-methoxy-
naphthyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan) umgesetzt. In Stufe
(c) wird dieses α -Chlorketal bei einer Temperatur von
etwa 135 - 150°C mit einer Lösung von Zink-2-ethyl-
hexanoat in Heptan gemischt. Bei dieser Temperatur
10 destilliert das Heptan ab. Ferner kommt es hierbei zu
einer Umlagerung des α -Chlorketals zu dem 3-Chlor-2,2-
dimethylpropylester der 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propion-
säure. Das hierbei erhaltene Öl wird nach dem Abkühlen
mit einem Filtrationshilfsmittel zur Adsorption von
15 Zinkverbindungen behandelt und dann mit Heptan verdünnt,
gerührt und filtriert. Das Filtrat wird mit Aktivkohle
und einem Filtrationshilfsmittel behandelt, um farbige
Verunreinigungen zu entfernen. Die derart geklärte Chlor-
esterlösung wird entsprechend Stufe (d) von Beispiel 1
20 mit einer wäßrigen Base gemischt, um den Ester zu hydro-
lysisieren und das Natrium-2-(6'-methoxy-2-naphthyl)-
propionatsalz zu bilden. Danach wird das gebildete
Natriumsalzzwischenprodukt aus dem Gemisch durch Ver-
dünnen mit Wasser, Abkühlen, Beimpfen mit Natriumnäroxen-
25 [natrium-2-(6'-methoxy-2-naphthyl)-propionat]-Kristallen
und Kühlen auf 0°C aus dem Reaktionsgemisch ausgefällt
bzw. zur Kristallisation gebracht. Der ausgefallene
kristalline feste Niederschlag wird abfiltriert, mit
Heptan gewaschen und gegebenenfalls getrocknet. Danach
30 werden entsprechend Stufe (c) von Beispiel 1 die Natrium-
näroxen-Kristalle durch Verdünnen mit Wasser und Heptan,
Ansäuern entsprechend Stufe (e) von Beispiel 1, Trennen
der wäßrigen und organischen flüssigen Phasen und Waschen
der organischen flüssigen Phase mit einer wäßrigen Puf-
35 ferlösung in die freie Näroxensäure-[2-(6'-methoxy-2-

- 1 naphthyl)-propionsäure] überführt. Nach dem Abdestillie-
ren des organischen Lösungsmittels verbleibt als Rück-
stand die praktisch reine Naproxensäure. Diese kann wei-
ter gewaschen und mit Stickstoff getrocknet werden, wo-
5 bei man eine Naproxensäure von Arzneimittelqualität zur
Herstellung von Arzneimittelzubereitungen erhält.

B e i s p i e l 3

- 10 Umlagerung von 2-(1-Chlorethyl)-2-[4-(2-methylpropyl)-
phenyl]-5,5-dimethyl-1,3-dioxan zu Ibuprofen-3-chlor-
2,2-dimethylpropylester mit Zinkneodecanoat

Ein Gemisch aus 35,46 g Rohketal und 2,27 g Zink-
neodecanoat wird unter Rühren und unter Stickstoff-
15 atmosphäre in einem 140°C heißen Ölbad 1 h lang erhitzt.
Nach dem Abkühlen zeigt eine gas/flüssigkeitschromato-
graphische Analyse, daß mehr als 99 % Ausgangsverbindung
in den gewünschten Ester überführt sind.

- 20 In ähnlicher Weise lassen sich entsprechend der folgen-
den Tabelle auch andere Zinkcarboxylate zum Einsatz
bringen.

25

30

35

Beispiel Nr.	Katalysator	Mol-%	Lösungsmittel	Konzentra- tion in g/ml	Tempe- ratur in °C	Dauer in h	Umwand- lungs- grad in %
4	Znpropionat	5	-		144	2	98,7
5	Znisovalerat	2,5	-		143	2	96,8
6	Zn-2-ethyl- hexanoat	2,5	-		145	<1	100
7	Znoctanoat	1,3	Chlorbenzol	(0,7)	140	<1	99,3
			Heptan	(0,7)	110	>5	73,4 ^a
			Octan	(1,4)	135	3	98,6
			-		127	2	99,1
			-				
	Zn(acac) ₂ ^c	10	-		145	7	93,5 ^b
	Znacetat	11	-		145	4	90,2 ^b
	Zn Cl ₂ ^c	2,8	-		145	2	87,0 ^b

a) Umwandlung nach 5 h: unvollständig

b) Lediglich zu Vergleichszwecken

c) Zn(acac)₂ = Zink-bis-(2,4-pentandionat)

1 B e i s p i e l 8

Herstellung von 4-Butyl- α -methylbenzolessigsäure

Entsprechend Beispiel 1 wird n-Butylbenzol in 2-Chlor-1-
5 [4-n-butylphenyl]-1-propanon umgewandelt. Letzteres wird
dann in das Ketal 2-(1-Chlorethyl)-5,5-dimethyl-2-[4-n-
butylphenyl]-1,3-dioxan überführt. Bei der Behandlung
des Ketals mit 1 Mol-% Zn-2-ethylhexanoat ohne Lösungs-
mittel bei 145°C während 3 h erhält man den 4-n-Butyl- α -
10 methylbenzolessigsäure-3-chlor-2,2-dimethylpropylester.
Letzterer wird dann in einer Gesamtausbeute von ungefähr
80 % in die 4-n-Butyl- α -methylbenzolessigsäure über-
führt.

15 Kernresonanzspektrum (CDCl₃): δ = 0.90 (t, 3H, J=6H_Z),
1-1-1.8 (m, 4H), 1.45 (d, 3H, J=7H_Z), 2.55 (t, 2H,
J=7.5H_Z), 3.64 (q, 1H, J=7H_Z) und 7.13 (AB_q, 4H, J= 9H_t,
 $\Delta\nu_{AB}$ = 7.9H_Z);

20 IR-Spektrum (blanke Probe) cm⁻¹: 2932, 1709, 1513, 1459,
1413, 1378, 1232, 1073, 932, 862 und 839.

B e i s p i e l 9

25 Herstellung von 2-(1-Chlorethyl)-4-methyl-2-[4-(2-
methylpropyl)-phenyl]-1,3-dioxan

Ein Gemisch aus 40,0 g rohen 2-Chlor-1-[4-(2-methyl-
propyl)-phenyl]-propanons, 80,0 g 1,3-Butandiol und
3,3 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat wird im Vakuum (un-
30 gefähr 3325 bis 6650 Pa) auf etwa 100°C erhitzt, so daß
eine langsame Destillation erfolgt. Nach 6 h wird das
Gemisch auf 25°C gekühlt. Danach wird die obere Glycol-
schicht mit 2 x 30 ml Hexan extrahiert. Die untere Pro-
duktschicht wird mit 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung
35 verdünnt und mit 3 x 30 ml Hexan extrahiert. Die ver-

- 1 einigen Hexanfraktionen werden mit 2 x 50 ml Wasser ge-
waschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Einengen
im Vakuum erhält man 50,1 g des gewünschten Ketals in
Form eines bernsteinfarbenen viskosen Öls. Dieses kristal-
5 lisiert beim Stehen teilweise aus.

Kernresonanzspektrum (CDCl_3): $\delta = 0.90$ (d, 6H, $J=7\text{H}_z$),
1.19 (d, 3H, $J=6\text{H}_z$), 1.33 und 1.40 (d, 3H-gesamt, $J=6\text{H}_z$
und $J=6\text{H}_z$), 1.78 (m, 3H), 2.42 (d, 2H, $J=7\text{H}_z$), 3.80 (m,
10 4H) und 7.13 (AB_q , 4H, $J=9\text{H}_z$, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 15.6 \text{ H}_z$).

15

20

25

30

35